

Sur LE TRAITEMENT DES ANÉMIES par les Acides aminés hématogènes

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 24 Janvier 1933

POUR OBTENIR LE GRADE DE

Docteur en Médecine

PAR

LAMBLIN Joseph-Ernest

né à Lille (Nord) le 19 Décembre 1904

EXAMINATEURS DE LA THÈSE	{	MM ÉTIENNE,	Professeur, <i>Président</i>
		PERRIN,	Professeur, <i>Juge.</i>
		ABEL,	Agrégé, <i>Juge.</i>
		DROUST,	Agrégé, <i>Juge.</i>

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical

LILLE
IMPRIMERIE DOURIEZ-BATAILLE
5, rue Jacquemars-Giélée

1933

**SUR LE TRAITEMENT DES ANÉMIES
PAR LES ACIDES AMINÉS HÉMATOGÈNES**

Sur LE TRAITEMENT DES ANÉMIES par les Acides aminés hématogènes

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 24 Janvier 1933

POUR OBTENIR LE GRADE DE

Docteur en Médecine

PAR

LAMBLIN Joseph-Ernest

né à Lille (Nord) le 19 Décembre 1904

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. ÉTIENNE,
PERRIN,
ABEL,
DROUST,

Professeur, *Président*
Professeur, *Juge.*
Agrégé, *Juge.*
Agrégé, *Juge.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties
de l'enseignement médical

LILLE
IMPRIMERIE DOURIEZ-BATAILLE
5, rue Jacquemars-Giélée

1933

UNIVERSITÉ DE NANCY -- FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen : M. L. SPILLMANN, O *, I ☉.

Professeurs honoraires : MM. NICOLAS, *, I ☉ ;
WEISS, O *, I ☉ ; BOUIN, O *, I ☉ ; ANCEL, *, I ☉ ;
GARNIER *, I ☉ ; MACÉ *, I ☉ ; P. PARISOT, O *, I ☉.
P. VUILLEMIN, *, I ☉.

Professeurs :

Anatomie pathologique	M. L. HOCHE, O. *, I. ☉.
Clinique médicale	M. G. ETIENNE, *, I ☉.
Physique	M. DUFOUR, *, I ☉.
Clinique des malad. syphil. et cutanées	M. L. SPILLMANN, O *, I. ☉.
Cliniq. de chir. infantile et d'orthopéd.	M. R. FRÉLICH, *, I ☉.
Physiologie	M. M. LAMBERT, *, I ☉.
Clinique obstétricale et Accouchem.	M. A. FRUHNHOLZ, O *, I ☉.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie . .	M. P. JACQUES, *, I ☉.
Clinique de chirurgie urinaire . . .	M. P. ANDRÉ, *, I ☉.
Histologie	M. R. COLLIN, *, I ☉.
Anatomie descriptive	M. M. LUCIEN, *, I ☉.
Clinique chirurgicale	M. G. MICHEL, *, I ☉.
Clinique médicale	M. L. RICHON, *, I ☉.
Chimie médicale	M. H. ROBERT, *, I ☉.
Thérapeutique	M. M. PERRIN, *, I ☉.
Hygiène et médecine préventive . .	M. J. PARISOT, O *, I ☉.
Clinique chirurgicale	M. HAMANT, I ☉.
Clinique ophtalmologique	M. P. JEANDELIZE, *, I. ☉.
Hydrologie	M. SANTENOISE, *
Clinique des maladies des enfants . .	M. L. CAUSSADE, *, I ☉.
Bactériologie	M. DE LAVERGNE, *, I. ☉.
Histoire naturelle et parasitologie.	M. G. THIRY, *, I ☉.

Chargés de cours complémentaires :

Enseig. social de la tuberculose . . .	M. J. PARISOT, O *, I ☉, professeur.
Clinique des malad. tuberculeuses (1)	M. M. PERRIN, *, I ☉, professeur.
Pharmacologie	M. M. PERRIN, *, I ☉, professeur.
Clin. des malad. tuberculeuses (1) . .	M. P. SIMONIN, A ☉, agrégé.
Pathologie générale	M. P. SIMONIN, A ☉, agrégé.
Clin. gynécolog. et patholog. ext. (1)	M. A. BINET, *, I ☉, agrégé.
Propédeutique chirurgicale	M. GUILLEMIN, A ☉, agrégé.
Clinique des maladies contagieuses .	M. DE LAVERGNE, *, I ☉, profes.
Cours d'embryologie et d'histologie.	M. WATRIN, *, I ☉, agrégé.
Médecine opératoire	M. M. BARTHÉLEMY, *, I ☉, agrégé
Electrothérapie et radiologie . . .	M. G. LAMY, *, I ☉, agrégé.
Accouchements (cours théorique) . .	M. JOB, *, I ☉, agrégé libre.
Obstétrique	M. VERMELIN, *, A ☉, agrégé.
Clinique propédeutique médicale . .	M. DROUET, A ☉, agrégé.
Anatomie et Médecine légale . . .	M. MUTEL, *, I ☉, agrégé.
Pathologie interne	M. ABEL, *, agrégé.
Clinique des maladies mentales . .	M. HAMEL, *, docteur.
Education physique	M. L. MERKLEN, docteur.
Clinique neurologique	M. MICHON, docteur.

Agrégés en exercice :

M. BARTHÉLEMY, *, I ☉.	M. GUILLEMIN, A ☉.
M. LAMY, *, I ☉.	M. ABEL, *, A ☉.
M. MUTEL, *, I ☉.	M. DROUET, A ☉.
M. WATRIN, *, I ☉.	M. BINET, *, I ☉.
M. VERMELIN, *.	M. P. SIMONIN, A ☉.

Agrégés libres :

MM. G. GROSS, *, I ☉ ; S. RÉMY, I ☉ ; BUSQUET, I ☉.
L. JOB, *, I ☉. M. FAIRISSE, I ☉
M. E. TRIBOLET, I. ☉, Secrétaire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver, ni les imputer.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Sa vie, de travail et de devoir, sera
notre modèle.

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE JACQUES

A MA FIANCÉE

Faible témoignage de ma profonde
tendresse.

A MA MÈRE

A MES SŒURS, A MES FRÈRES

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

A TOUS MES MAITRES
DU COLLÈGE SAINT-JOSEPH DE LILLE
ET DE LA
FACULTÉ LIBRE DE MÉDECINE DE LILLE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR ETIENNE

Nous le remercions vivement de
l'honneur qu'il nous a fait en accep-
tant de présider notre thèse.

AUX PROFESSEURS PERRIN, ABEL et DROUET

Membres du Jury.

Introduction

Parmi les traitements des anémies en général, deux ont acquis une importance considérable : la transfusion et l'hépatothérapie.

La *transfusion avec du sang* citraté ou non représentait, avant l'introduction de l'opothérapie hépatique, la méthode la plus en faveur dans le traitement des anémies graves ; aujourd'hui, son emploi n'est plus réservé qu'aux seules anémies hémorragiques, tandis que, dans l'ordre strictement médical, c'est la méthode opothérapique de WHIPPLE qui a pris, au contraire, la toute première place.

La *méthode dite de Whipple* est surtout à base d'opothérapie hépatique. Ce sont les recherches physiologiques poursuivies par cet auteur de 1920 à 1926 qui constituèrent les fondements de cette nouvelle thérapeutique que PERRIN, de Nancy, avait déjà préconisée en 1904 chez des malades atteints de cirrhose hépatique et que MINOT et MURPHY contribuèrent à vulgariser avec WHIPPLE et ses collaborateurs au cours de ces dernières années.

Aujourd'hui, il s'agit là d'une médication universellement connue et estimée dont nous allons préciser les caractéristiques. Les indications de la méthode de WHIPPLE s'étendent, on peut dire, à toutes les anémies ; les quelques restrictions qui se présentent n'offrent pas de caractère absolu. Précisons toutefois qu'un certain délai est nécessaire pour que ses résultats soient tangibles, c'est ce qui explique que l'efficacité de cette méthode s'affirmera plus grande dans les cas d'anémie constituée, à allure lente ou chronique, qu'en présence d'une anémie récente, à allure rapide ou aiguë.

Un des problèmes soulevés par cette thérapeutique a été celui du mécanisme de son action. Divers travaux ont déjà été consacrés à son étude ; on s'est essayé à pénétrer le pouvoir érythropoïétique du foie frais, mais il est bien évident que le but de ces recherches visait un objet particulièrement trop complexe pour pouvoir être résolu facilement. Trop d'interprétations fantaisistes, fruits de réflexions trop hâtives, en ont été données. Faisons toutefois exception pour les conceptions de FONTÈS et THIVOLLE, qui devaient être à l'origine d'une nouvelle thérapeutique, ainsi que nous le verrons ultérieurement.

Pour ces auteurs, la carence de deux acides aminés, le tryptophane et l'histidine, dont les conditions optima d'action sont fournies par une proportion d'une partie du premier pour deux parties de l'autre, conditionne le syndrome anémie. Le rôle hématopoïétique de ces deux acides est supérieur à celui du fer, leur carence peut être provo-

quée par l'achylie gastro-intestinale, jointe à la pululation anormale des bactéries de l'intestin ; l'opothérapie hépatique agit en apportant ces mêmes substances hémotogènes et seuls seraient actifs les extraits hépatiques qui les contiendraient. Expérimentalement, l'association de tryptophane et d'histidine produit l'augmentation des hématies et de l'hémoglobine ; cliniquement chez l'homme, la même association donne des résultats satisfaisants dans divers cas d'anémie, les meilleurs ont été obtenus dans l'anémie biernérienne de date encore récente.

L'emploi de ces acides « hémotogènes » s'imposait donc dans les cas où le succès de l'opothérapie hépatique s'était avéré très manifeste ; en outre, cette thérapeutique pouvait, peut-être, donner d'heureuses surprises dans les anémies irréductibles par le traitement de WHIPPLE. C'est cette idée et cette expérience qui ont guidé les expérimentations que nous avons faites dans le service de Monsieur le Professeur LANGERON (Hôpital de la Charité, Clinique médicale de la Faculté Libre de Lille). Nous avons traité par l'injection répétée d'un mélange de tryptophane et d'histidine un certain nombre d'anémies, de types d'ailleurs très différents, aussi bien aux points de vue clinique qu'hématologique ; la confrontation de l'histoire de ces malades et des résultats obtenus n'est pas sans intérêt et fera l'objet de notre thèse : « Sur le traitement des anémies par les acides aminés hémotogènes ».

Nous avons adopté le plan suivant :

Dans la première partie, nous exposons les bases théoriques de cette thérapeutique.

Dans la deuxième partie, nous faisons une étude clinique précédée de quelques considérations sur le fer sanguin.

Nous remercions vivement Monsieur le Professeur PAGET, qui nous a inspiré le sujet de ce travail et qui a bien voulu en contrôler les examens biochimiques.

Dans notre thèse, nous avons voulu surtout faire la mise au point d'une nouvelle méthode qui permettra, sinon de guérir, du moins d'améliorer nombre d'anémiques et qui, par ailleurs, sera le point de départ de nouvelles acquisitions cliniques et thérapeutiques.

PREMIÈRE PARTIE

LES BASES THÉORIQUES
DE CETTE THÉRAPEUTIQUE

CHAPITRE PREMIER

Les processus chimiques de l'hématopoïèse et la pathogénie des anémies à la lumière des conceptions de Fontès et Thivolle.

Les recherches sur l'hémoglobine ont été centrées jusqu'à ce jour sur la présence du fer dans la molécule d'hémoglobine ; le fer joue un rôle certain dans la fabrication de l'hémoglobine et la carence en fer aboutit dans un organisme au syndrome « anémie ».

C'est ce que l'on observe dans nombre de cas : chez le lapin, par exemple, au cours de l'allaitement, l'anémie qui apparaît s'explique par le fait que les réserves de fer sont progressivement et méthodiquement consommées. Chez le chat et le chien, au contraire, comme l'ont montré FONTÈS et THIVOLLE, la diminution de l'hémoglobine sanguine s'effectue malgré l'invariabilité des réserves ferrugineuses. L'anémie — l'hypohémoglobi-

némie — ne sont donc pas nécessairement le fait d'une carence martiale et les constatations précédentes observées au cours de l'allaitement de jeunes mammifères conduisent à reconnaître deux types d'anémies justiciables de deux causes différentes : le premier, *type lapin*, a une anémie d'origine martiale ; le second, *type chat*, et surtout *type chien*, ressort d'un mécanisme jusque là inconnu ; chez le chien, on observe que les réserves de fer peuvent parfois doubler. Que manque-t-il dans ces deux cas ? Il paraît logique de songer à la carence d'un élément minéral, qui serait indispensable à la synthèse de l'hémoglobine ou à la fabrication des globules rouges et que l'alimentation de l'adulte apporterait en quantité suffisante.

Une question se pose : « D'où l'organisme vivant peut-il tirer les matériaux azotés de la molécule d'hémoglobine ? » Celle-ci comprend un groupement prosthétique ferrugineux : l'hématine et un groupement protéique : la globine.

a) *Origine du groupement prosthétique :*

Ce groupement est essentiellement constitué par un noyau tétrapyrrolique, chimiquement voisin de celui de la chlorophylle.

Le matériel précurseur de l'hématine est obligatoirement emprunté au monde extérieur, donc apporté par l'alimentation ; or, trois substances alimentaires apportent le noyau pyrrol : ce sont les trois acides aminés : proline, oxyproline et tryptophane. Les deux premiers ne peuvent être considérés comme les générateurs possibles d'hé-

matine, car ils sont transformés par l'organisme en glucose ; il s'agit en effet d'acides aminés glycoformateurs.

Reste donc le *tryptophane*, dont le métabolisme « in vivo » nous reste encore inconnu et sans lequel ni croissance ni maintien de poids sont possibles. Toute carence en tryptophane retentit sur l'hémoglobinémie et provoque une anémie aussi certainement qu'une carence martiale. En effet, dans la maladie de BIERMER, anémie pernicieuse progressive cryptogénétique, il y a un symptôme constant : l'achlorhydrie gastrique, symptôme qui, avec l'achylie, la glossite et la diarrhée, relève de troubles fonctionnels du tube digestif. La digestion gastrique est abolie chez le Biermérien et les digestions pancréatiques et intestinales sont amoindries. Il s'en suit que la digestion des albuminoïdes ne dépasse pas l'étape « polypeptidique » et ne fournit que des procédés peu ou mal absorbables, ce qui expliquerait une subcarence chronique en certains acides aminés. La meilleure preuve en est qu'en créant une digestion artificielle, on a pu diminuer les symptômes digestifs avec amélioration du syndrome anémique.

D'ailleurs, la méthode de WHIPPLE, traitement héroïque de la maladie de BIERMER, fournit un nouvel argument en faveur de la *théorie de la carence en tryptophane*. Le foie est en effet l'organe le plus riche en acides aminés, en tryptophane entre autres ; or, l'expérimentation clinique a montré que les préparations spécialisées à base de foie avaient des activités très différentes et que seules étaient

efficaces celles qui se révélaient riches en acides à noyau pyrolique.

Ajoutons enfin que l'indoxylurie exagérée des biermériens apporte un nouvel appui à la théorie de FONTÈS et THIVOLLE en nous révélant une déperdition exagérée de dérivés pyroliques.

b) *Origine du groupement protéique.*

Les deux constituants les plus abondants sont tous deux les acides aminés : leucine et histidine. La leucine (acide α amino-isobutylacétique) n'a qu'une importance limitée, car l'organisme peut en faire lui-même la synthèse.

Par contre, l'histidine est un dérivé de l'imidazol, dont l'organisme supérieur ne peut faire la synthèse, et il est hors de doute qu'une carence en cette imidazylalamine retentira sur l'hémoglobiniémie, puisque le groupement protéique ne pourra pas en être totalement édifié. L'expérience démontre d'ailleurs que, seuls, les extraits hépatiques commerciaux très riches en histidine sont véritablement actifs sur l'anémie pernicieuse.

De ces considérations théoriques, il résulte que deux mécanismes nouveaux d'anémie peuvent être invoqués résultant de la carence, soit de tryptophane, soit d'histidine, soit des deux simultanément.

Comme conclusion à ce premier chapitre, découle une nouvelle rubrique à la classification pathogénique des anémies. Cette classification pourrait être ainsi figurée (FONTÈS et THIVOLLE) :

1. Anémie par carence des éléments de l'hémoglobine :

- a) carence par le fer ;
- b) carence en tryptophane ;
- c) carence en acides aminés (constituants de la globine) : histidine notamment.

2. Anémie par carence d'un des éléments de l'hématie autre que l'hémoglobine (éléments minéraux ou organiques) ;

3. Anémie par hémolyse supérieure à l'hémo-poïèse (splénomégalies-hémolysines) ;

4. Anémie par troubles d'excrétion des hématies ;

5. Anémie par absence de fabrication des hématies.

Ces multiples causes peuvent évidemment se combiner pour aboutir au même résultat, si bien qu'une thérapeutique univoque ne peut donner que des succès partiels.

CHAPITRE II

Résumé de l'expérimentation de Fontès et Thivolle

Les expériences de FONTÈS et THIVOLLE, basées sur le rôle des acides aminés hématogènes sur l'hématopoïèse ont porté successivement sur l'action de l'histidine et du tryptophane seuls ou mélangés :

- 1° Sur l'hématopoïèse de l'animal ;
- 2° Sur le métabolisme du carbone et de l'azote.

I. — Action de l'histidine et du tryptophane seuls et mélangés sur l'hématopoïèse de l'animal.

FONTÈS et THIVOLLE expérimentèrent sur des animaux sains et non sur des animaux rendus anémiques par des saignées successives. Leur argument est celui-ci : la saignée stimulant les organes hématopoïétiques introduit une cause d'erreur impos-

sible à apprécier et de plus entraîne du fer hors de l'organisme. Chez un animal rendu anémique par saignée, il est impossible de délimiter « l'effet traitement » et « l'effet nature », car l'organisme tend de lui-même à revenir à l'état normal si les saignées n'ont été ni trop abondantes, ni trop répétées. Au contraire, en bouleversant un état normal, en augmentant le nombre de globules rouges et le taux de l'hémoglobine, les réactions observées de nature médicamenteuse sont beaucoup plus démonstratives.

1° *Technique.* — Le choix de la concentration des solutions a été basé sur les considérations suivantes : on admet que la molécule d'hémoglobine a un poids moléculaire de 16.000. Le groupement prosthétique, l'hématine, a pour formule ($C^{32} H^{32} N^4 FeO^4$), soit un poids moléculaire de 590 ; le tryptophane (de formule $C^{11} H^{14} N^2 O^2=206$) en étant considéré comme le précurseur, il en faudra 4 molécules, soit 824 gr., pour permettre la fabrication d'une molécule, soit 590 gr. d'hématine.

D'autre part, la globine a un poids moléculaire de 15.400 et chaque molécule contient 10 % environ d'histidine ; il faudra donc 1.540 gr. d'histidine pour qu'une seule molécule de globine soit formée.

Considérant les deux chiffres (824) tryptophane et (1540) histidine, on voit que la constitution d'une molécule d'hémoglobine nécessite une solution contenant deux fois plus d'histidine que de tryptophane. Pour la préparation de la solution, on part

du monochlorydrate d'histidine pur, neutralisé par une demie-molécule de carbonate de soude pur et sec.

Pour obtenir un litre de solution, on pèse 40 gr. de monochlorydrate d'histidine pur et cristallisé sur lesquels on verse 800 cc. d'eau, puis 10 gr. 12 de $\text{CO}^3 \text{Na}^2$ complètement dissous. On porte à l'ébullition que l'on maintient pendant qu'on ajoute 20 gr. de tryptophane cristallisé ; on complète au litre et on vérifie que le pH de la solution est égal à 7. On stérilise par chauffage à 100° pendant 20 minutes.

Les injections sous-cutanées ou intra-musculaires faites avec cette solution légèrement hypertonique (11 gr. de NaCl par litre) sont totalement indolores et rapidement résorbables.

2° Comparaisons de l'activité hématopoïétique de différents acides aminés.

Les essais ont été faits, d'une part, avec le mélange tryptophane et histidine et, d'autre part, avec trois acides aminés : leucine, lysine et phénylalamine.

La leucine représente près du tiers de la molécule de globine, la lysine est un acide aminé nécessaire à l'organisme du jeune animal et la phénylalamine apporte un noyau que l'organisme est obligé d'emprunter au monde extérieur.

L'expérience, faite sur des lapins mâles adultes, au nombre de deux pour chaque acide aminé, recevant tous la même alimentation, a donné les résultats suivants : la leucine a une action très fai-

ble sur le taux de l'hémoglobine et une action nulle sur le taux des hématies. La phénylalamine n'a aucune action. Seul, le *mélange tryptophane et histidine* est capable de faire augmenter le nombre des hématies et leur teneur en hémoglobine, en fournissant à l'organisme des noyaux hématogènes qu'il est incapable de fabriquer lui-même.

Il faut noter également l'accroissement du poids des animaux traités par le complexe tryptophane et histidine.

3° *Action hématopoïétique comparée du mélange de tryptophane et d'histidine ; du tryptophane et de l'histidine seul.*

A) SUR LE LAPIN.

L'*histidine* seule n'a eu à aucun moment la moindre action sur le nombre des hématies, mais elle a amené une augmentation importante et brutale du taux de l'hémoglobine, augmentation qui ne s'est d'ailleurs pas maintenue.

Le *tryptophane* seul agit surtout sur les hématies, mais l'accroissement du taux de l'hémoglobine, moins important que celui obtenu avec l'histidine, s'est maintenu plus longtemps. En somme, l'action hématologique du tryptophane est plus importante que celle de l'histidine.

Le *mélange tryptophane-histidine* participe de ses deux constituants : l'augmentation d'hémoglobine a été brutale et s'est maintenue relativement longtemps ; l'augmentation du nombre des globules rouges peut se comparer à celle obtenue par le

tryptophane seul, bien que la dose injectée soit moitié moindre.

B) SUR LE CHIEN.

L'histidine seul donne une augmentation importante en hématies et moindre en hémoglobine.

Le tryptophane seul agit de façon inverse : augmentation plus importante et plus rapide du taux de l'hémoglobine qui l'emporte sur les globules rouges, contrairement à ce qui se passe chez le lapin.

Par contre, les résultats obtenus par *le mélange tryptophane et histidine* ne sont pas comparables à ceux obtenus par chacun de ses constituants.

On observe pour un régime alimentaire constant une augmentation importante de poids, d'hémoglobine et de globules rouges. Sans doute, par la suite, le taux de l'hémoglobine ne se maintiendra pas intégralement, mais le nombre des globules rouges, près de deux mois après la cessation des injections, ne cesse au contraire de monter et, fait remarquable, sans crise réticuloeytaire analogue à celle constatée au cours de la guérison de l'anémie pernicieuse ; on n'observe que des globules adultes et parfaits.

Les résultats obtenus avec chaque constituant sont donc différents suivant l'espèce étudiée et chez le même animal, selon le moment de l'observation, mais un fait est acquis : *l'injection du mélange tryptophane et histidine augmente considérablement chez l'animal normal le taux de l'hémoglobine et le nombre des hématies.*

4° Influence de la suppression du tryptophane et d'histidine sur l'hématopoïèse.

Les expériences ont été effectuées sur des rats auxquels on donnait comme seule albumine de la gélatine (qui ne contient pas de tryptophane et seulement 0,4 % d'histidine), mélangée à de la cystine, du beurre, du saccharose avec les vitamines indispensables : jus de citron et choux.

Les résultats obtenus sont les suivants :

On enregistre au début de l'expérience une augmentation du nombre des hématies, mais il s'agit d'une augmentation « fictive » due en fait à la concentration du sang grâce à laquelle le nombre des globules rouges est plus élevé que normalement ; cette augmentation s'observe toujours dans les expériences d'inanition. Une baisse très considérable des hématies ne tarde pas ensuite à se produire. Les résultats obtenus se rapprochent singulièrement des résultats obtenus dans l'inanition azotée exclusive et totale, mais on les obtient avec une vitesse trois fois plus grande.

On a l'impression, d'autre part, qu'il existe dans l'économie une réserve d'histidine ; tant qu'elle n'est pas épuisée, le tryptophane garde son action et le taux d'hémoglobine s'accroît. Quand cette réserve est épuisée, la carence en histidine, malgré la pléthore de tryptophane, fait baisser l'hémoglobine ; par contre, le nombre des hématies semble dépendre surtout du tryptophane. Ainsi, du point de vue sanguin strict, se retrouvent les grandes lois de la nécessité d'un équilibre alimentaire, réalisé en

ce qui concerne l'hémoglobine par une partie de tryptophane pour deux d'histidine.

Notons également une augmentation du poids de l'animal, ceci sous l'influence du tryptophane qui est en quelque sorte stocké. Cet acide aminé peut s'accumuler sans inconvénient et il ne faut pas moins de 100 m/mgr. pour 150 gr. de poids vif pour qu'il y ait un excès dont l'organisme se débarrasse.

Ce régime « à la gélatine » amène d'autres modifications :

— L'achlorydrie ne s'est jamais trouvée modifiée et l'estomac, après ouverture, n'a jamais présenté la moindre trace d'acidité décelable au diméthylaminoazobenzol.

— La valeur globulaire est un peu plus faible que chez les Biermériers, mais beaucoup plus élevée que dans l'anémie secondaire.

— L'anisocytose, avec poïkylocytose et présence de normoblastes, a été observé dans un seul cas.

Il semble donc certain, d'après ces expériences, que le tryptophane et l'histidine soient le substratum chimique essentiel des processus hématopoïétiques.

II. — Action du tryptophane et de l'histidine seuls et mélangés sur le métabolisme du carbone et de l'azote.

Technique employée. — Des chiens ont été enfermés dans des cages à métabolisme permettant de

recueillir séparément les urines et les matières fécales.

L'alimentation journalière des chiens a été la suivante :

Lait	750 cc.
Pain	100 gr.
Sucre	10 gr.
Albumine	2 gr.

Cette alimentation apporte 850 calories environ, ce qui est normal pour un chien pesant près de 15 kilos.

Le protocole expérimental est le suivant :

pendant une période de 3 semaines, pas d'injection : on détermine chaque jour l'élimination urinaire de C. et d'Az. totaux ;

période de 3 semaines : injection quotidienne de 100 m/mgr. de tryptophane et 200 m/mgr. d'histidine ;

post-période de 3 semaines : pas d'injection.

A) - *Mélange de tryptophane et d'histidine.*

Pour le carbone, l'élimination est d'une fixité remarquable pendant les trois périodes.

Pour l'azote, stabilité très grande pendant les périodes 1 et 3 ; pendant la deuxième période, on constate une rétention d'Az. de 0,71 par jour. L'alimentation étant restée régulièrement constante, il faut admettre que les injections ont amené une mise en réserve d'importantes quantités d'albumine.

En moyenne, le gain de poids des animaux est de 600 gr. en chiffres ronds ; or, aucun accroissement sensible de poids se manifeste pendant la première période, il faut donc naturellement rapporter ces gains à l'influence des injections d'acides aminés puisque l'alimentation ne varie pas. A quel constituant de la solution injectée doit-on attribuer le résultat ? C'est ce que nous allons voir maintenant.

B) Action de l'histidine seule, puis du tryptophane seul.

Les injections d'histidine n'amènent aucune rétention d'az. ni de C. ; dans la période qui les suit, carbonurie et azoturie diminuent toutes deux d'intensité, mais de manière que le rapport C/N ne soit pas modifié. Le poids a tendance à diminuer. L'action de l'histidine est uniquement hémopoïétique.

Si, à ce moment, on injecte du tryptophane, on observe des phénomènes tout différents de ceux observés avec l'histidine. En une semaine, un gain brusque de poids est observé et le carbone et l'azote sont éliminés en quantités plus grandes que précédemment sans changement du rapport C/N.

C) - Action du tryptophane seul, puis de l'histidine seule.

Le fait qui se dégage immédiatement des chiffres de FONTÈS et THIVOLLE est une augmentation du rapport C/N pendant et après les injections. L'élimination de l'azote reste constante pendant

toute la durée de l'expérience ; au contraire, la carbonurie augmente en intensité. La chute de poids de 200 grammes par animal cadre avec l'hypercarbonurie et l'hyperazoturie.

De ces expériences, il ressort que le mélange histidine et tryptophane, *en dehors de son rôle hématopoïétique, améliore l'ensemble des processus anaboliques de l'organisme*. Pour ce motif, FONTÈS et THIVOLLE donnent le nom d' « *anabolites* » à ces deux acides aminés en faisant remarquer que l'anabolisme hématopoïétique est beaucoup plus nettement influencé que l'anabolisme général.

Les résultats de FONTÈS et THIVOLLE viennent à l'appui des expériences d'OSBORNE et MENDEL, qui avaient montré que la suppression de tryptophane d'une ration amenait un amaigrissement de l'animal.

Au point de vue thérapeutique, dans tous les cas où le métabolisme doit être exalté, dans les convalescences difficiles, dans certaines maladies de la nutrition, peut-être même dans la tuberculose, le mélange de tryptophane et d'histidine paraît pouvoir jouer un rôle favorable.

CHAPITRE III

Action du mélange tryptophane histidine sur l'individu sain

I. — Action du mélange sur le sang de l'individu sain.

1. Action sur le nombre des hématies.

Les individus étant soumis à une injection quotidienne du mélange T. H., la réaction hématopoïétique n'apparaît qu'entre le 3^e et le 4^e jour et il faut admettre que chez l'individu sain, l'injection du mélange T.H. amène une augmentation du nombre des hématies, mais seulement après plusieurs injections.

2. Action sur l'hémoglobine.

L'augmentation de l'hémoglobine apparaît plus tard que l'augmentation des hématies ; de plus, l'hémoglobine n'est pas stable dans ses valeurs et

ne suit que de bien loin la courbe des globules rouges.

3. Action sur les globules blancs.

Le mélange T. H. amène une augmentation des éléments de la série blanche, peu important au point de vue quantitatif, mais plus important de par sa continuité.

4. Action sur la tension artérielle.

L'introduction dans l'économie de 5 cc. d'acides aminés amène une légère hypotension de 1 à 1/2, prédominant sur la maxima suivie d'une hypertension plus stable.

5. Action sur les temps de saignement et de coagulation.

Dès les premières piqûres, la fonction coagulante se modifie et cette amélioration augmente et se précise à la fin du traitement. Seulement, les résultats ne sont pas stables, les deux éléments redescendent presque à leur valeur primitive dès la cessation du traitement.

II. — Action du mélange sur l'état général de l'individu.

1. Action sur l'appareil urinaire.

Une action réelle sur la diurèse se manifeste à la suite de l'injection du mélange T. H. : il y a augmentation nette de la diurèse. Ce fait n'est pas expliqué.

2. *Action sur l'appareil digestif.*

Il se manifeste au milieu du traitement une augmentation nette de l'appétit, avec augmentation de poids ; le travail intellectuel est rendu plus facile, le sommeil est parfait.

3. *Action sur l'appareil cardio-vasculaire.*

Les variations de la tension artérielle ont été notées plus haut ; le pouls subit également des modifications : immédiatement après l'injection, il s'accélère en général quelque peu pour revenir rapidement à la normale.

DEUXIÈME PARTIE

ETUDE CLINIQUE

CHAPITRE PREMIER

Les techniques suivies

I. - *Technique des injections.* — Le produit utilisé a été un mélange de 0,10 de tryptophane (phénylpyrrolalanine) et de 0,20 de chlorydrate d'histidine (imidazolalanine), cristallisés, rigoureusement purs, mélange préparé en solution isotonique, neutre, stérilisé et présenté en ampoules de 5 cc., spécialisées par la Maison Hoffman-La Roche, sous le nom d'*Hémostra*. L'injection se pratique indifféremment par voie intra-musculaire ou sous-cutanée ; elle est strictement indolore.

Au point de vue quantité, nous avons injecté le plus souvent une seule ampoule de 5 cc. par jour pendant 12 jours ; dans les cas d'anémie très grave, on peut pratiquer sans inconvénient deux injections par jour.

Jamais nous n'avons observé le moindre accident ni incident. SASSART (de Lyon) signale cepen-

dant avoir observé, dans le service du Docteur TRILLET, un cas d'érythème polymorphe, assez prurigineux, accompagné de douleurs articulaires, survenu après deux ou trois injections. Pareil phénomène n'a plus été observé et même chez des sujets très affaiblis, chez des agonisants, nous avons pu injecter ce mélange sans le moindre inconvénient.

II. - *Technique des examens de sang.* — Etant donné les différences qui peuvent exister dans les résultats suivant les techniques utilisées, nous avons cru utile de préciser celles que nous avons suivies.

1°) *Pour les numérations globulaires*, même appareil, même opérateur. La prise de sang a été pratiquée au doigt et à la même heure (en évitant en particulier les périodes digestives).

2°) *Pour l'hémoglobine.* — Nous avons utilisé l'hémoglobinimètre à échelle colorée suivant le procédé de TALLQUIST. Bien que RIEUX signale ce procédé « infidèle et de moins en moins pratiqué », nous nous y sommes tenus en raison de sa simplicité. Du reste, comme nous nous attachions à la variation de l'élément hémoglobine plus qu'à sa valeur absolue, nous n'avions pas besoin d'une précision mathématique dans nos évaluations.

III. - *Dosage du fer sanguin.* — Avant d'exposer les méthodes de dosage du fer sanguin, il nous a paru opportun de rappeler certaines généralités sur cet élément minéral si important au point de vue biologique. Ce sera pour nous l'occasion d'at-

tirer l'attention sur les variétés du fer de circulation dont l'étude est susceptible d'éclairer les biochimistes sur le métabolisme normal et anormal de ce cation.

A. — GÉNÉRALITÉS SUR LE FER SANGUIN

Le fer total de l'organisme évalué à 3 gr., 3 gr. 50, se trouve sous trois formes :

Le fer de constitution, dans tous les tissus et surtout les noyaux, joue le rôle de catalyseur (cytochrome de KEILIS, myochrome, ferment respiratoire de WARBURG) ;

Le fer de réserve, dans le foie et la rate, se trouve à l'état organique pour être transporté par les leucocytes dans la moëlle osseuse et y servir à l'élaboration de nouveaux globules rouges ;

Le fer de circulation, dans le sang, au taux de 2 gr. 70 à 3 gr., à l'état de fer hémoglobinique et de fer sérique (FONTÈS et THIVOLLE).

1° *Le fer hémoglobinique.*

Le fer des globules rouges a une importante fonction respiratoire ; un litre de sang normal en contient environ 500 milligrammes, ce qui correspond à 131 milligr. 5 d'hémoglobine. Cette quantité de fer constante pour un même poids d'hémoglobine chez l'individu normal ne l'est plus à l'état pathologique. Les travaux de BARD ont montré que s'il y avait concordance pour le taux de l'hémoglobine par la méthode colorimétrique et pour la recherche du fer par le procédé de JOLLES à l'état

physiologique, il n'en était plus de même à l'état pathologique ; on trouve des différences marquées en plus ou en moins entre la valeur colorimétrique et les chiffres déduits de la teneur en fer. Dans les chloroses simples et les anémies post-hémorragiques où la régénération sanguine se fait rapidement, le dosage du fer donne des chiffres plus élevés que la colorimétrie, puis les rapports tendent à s'égaliser au fur et à mesure que l'évolution se fait vers la guérison ; dans les hémorragies apparaissant au cours des états cachectiques, le fer est d'abord plus élevé que la couleur puis, après une phase d'égalité, lui devient inférieur ; dans les états cachectiques de tous ordres, tuberculose, cancer, anémies chroniques, sans efforts efficaces de réparation, le dosage du fer donne des chiffres inférieurs à la colorimétrie.

De ces constatations, BARD déduit : « Le sang contient normalement de l'hémoglobine à divers degrés d'évolution, puisque les globules rouges sont soumis à une destruction et à une rénovation incessantes ; la proportion d'hémoglobine nouvelle et d'hémoglobine parfaite est sensiblement constante à l'état normal ; or, dans l'hématie jeune, la teneur en fer est d'emblée normale, tandis que la valeur colorante s'accroît lentement ; donc, si dans les états anémiques, la régénération sanguine est active, le fer prédomine sur la couleur ; si, au contraire, l'hématopoïèse est faible, la valeur colorante l'emporte sur la teneur en fer », et il conclut à l'intérêt du rapport entre le fer et la couleur pour déterminer l'étape évolutive moyenne de

l'hémoglobine du sang et, par conséquent, l'état des forces hématopoïétiques, à effort énergétique, prédominance du fer et inversement.

2° *Le fer sérique ou plasmatique.*

La destruction des globules rouges libère chaque jour 60 à 100 milligr. de fer ; de cette quantité, une petite partie est éliminée, surtout par l'intestin, une partie importante est résorbée puis mise en réserve dans le foie et la rate ; à l'état physiologique, la quantité d'hémoglobine circulante est remarquablement constante et dans le transport de fer de ces organes aux éléments hématopoïétiques, FONTÈS et THIVOLLE admettent qu'il existe inévitavelmente une forme circulante.

Reprenant les travaux de BUNGE, qui avait affirmé l'absence du fer dans le sérum privé d'hémoglobine, ils sont arrivés à des conclusions opposées en expérimentant sur le sérum de cheval : normalement, ce sérum contient 2 milligr. de fer au litre (un litre de sang contiendrait 1 milligr. de fer sérique, en admettant l'égalité de volume globulaire et plasmatique) ; en période d'hématopoïèse active, par exemple, après une saignée importante, FONTÈS et THIVOLLE ne trouvent plus qu'un milligramme de fer par litre de sérum, cette réduction de moitié est probablement due à une rétention plus énergique par les organes hématopoïétiques ; il est logique de déduire de ces travaux que le sérum humain renferme également du fer non hémoglobique.

En tout cas, il nous est impossible d'en situer actuellement la concentration dans les plasmas normaux ; au cours de deux essais effectués sur 50 cc. cubes de sérum normal, nous avons obtenu des résultats négatifs. Il est cependant vraisemblable qu'un dosage effectué sur un volume supérieur, fournirait un chiffre susceptible d'être retenu, mais il est certain que sa valeur serait très voisine de celle trouvée par FONTÈS et THIVOLLE dans le sérum de cheval, par conséquent négligeable — du moins dans les sangs normaux — car, a priori, il nous est loisible de penser à une accumulation de fer sérique dans les divers types d'anémies et d'estimer que l'activité hématopoïétique ou l'absence de génération hématique pourraient être caractérisées par des modifications de la concentration de ce fer dans le sens d'une diminution ou d'une augmentation. Les constatations de BARD seraient alors justiciables d'une toute autre interprétation que celle qui est basée sur l'existence de divers degrés dans l'évolution de l'hémoglobine.

Cette remarque ouvre la voie à de nouvelles recherches qui sont poursuivies dans le laboratoire de Monsieur le Professeur PAGET ; en attendant, il nous a paru intéressant de reprendre les travaux de BARD en effectuant parallèlement le dosage de l'hémoglobine par la méthode colorimétrique et celui du fer sanguin, qui peut être opéré actuellement par des méthodes d'une précision rigoureuse.

B) — LE DOSAGE DU FER SANGUIN

Les méthodes de dosage du fer sanguin sont très nombreuses ; on peut les grouper en microméthodes et en macrométhodes.

Les premières opèrent sur de faibles quantités de sang (1 à 2 cc. de sang), tandis que les secondes opèrent sur de fortes quantités (10 à 20 cc.).

I. — *Macrométhodes*

1° *Méthode de Moreau.* — On traite un poids connu de sang (10 gr.), par le mélange suivant :

Azotate de potasse.....	8 parties.
Bicarbonate de soude pur et anhydre..	1 partie.
Carbonate de potasse.....	1 partie.

On chauffe jusqu'à ce que tout le charbon ait disparu. On dissout alors le précipité de sesquioxyle et de carbonate de fer dans de l'acide chlorhydrique au tiers et on termine le dosage, soit volumétriquement par le permanganate, soit pondéralement par précipitation à l'aide de nitroso β naphthol.

2° *Méthode de Lopicque.* — Cette méthode comporte une destruction sulfonitrique du sang et se termine par un dosage colorimétrique.

La solution rouge sang obtenue par addition de sulfocyanate d'ammoniaque au sel ferrique est comparée au colorimètre à la teinte obtenue dans les mêmes conditions avec une solution titrée de fer, dont 1 cc³ renferme 0,005 de fer dans 100 cc³.

3° *Méthode de Birmann.* — Le dosage colorimétrique de sulfocyanate ferrique en est la base.

La matière organique y est détruite par l'action combinée de l'acide bromhydrique et du permanganate de potasse.

4° *Méthode de Leclère.* — La destruction des matières organiques est une destruction sulfonitrique, qui est facilitée par l'adjonction de bisulfate de potasse.

On fait un dosage manganimétrique, après réduction par le zinc du fer maximum.

II. — *Microméthodes*

Ces méthodes opérant sur de très faibles quantités de sang, se prêtent aux essais qui doivent être souvent renouvelés.

1° *Méthode de Jolles.* — Cette méthode permet le micro-dosage avec une goutte de sang.

Le sang est chauffé avec 0 gr. 10 de So^4KH dans une capsule en platine jusqu'à fusion et destruction de la matière organique. On reprend par 10 cc³ d'eau, on ajoute 1 cc³ d' H Cl au tiers et de sulfo-cyanate pour faire 13 cc³.

La coloration est comparée au moyen d'un microcolorimètre à celle donnée par un étalon.

2° *Procédé de Brown.* — Ce procédé, qui opère sur 2 cc³, comporte une destruction des matières organiques par un mélange de chlorate de potasse et d'acide chlorydrique.

On termine le dosage par une évaluation colorimétrique de sulfocyanate ferrique.

3° *Procédé de Denigès.* — Le résidu d'incinération de la matière organique est repris par de l'acide chlorydrique concentré, ce qui donne un soluté chlorydrique de couleur jaune dont on évalue alors l'intensité.

4° *Procédé de Fontès et Thivolle.* — Permet d'opérer sur 0 cc. 5 à 1 cc³ de sang.

C'est un microdosage par molybdomanganimétrie ; ce procédé comporte une minéralisation du sang, une précipitation du fer par le β nitrosonaphthol, une incinération du complexe précipité, une réduction de l'oxyde ainsi obtenu et un dosage molybdomanganimétrique.

Cette méthode, très générale et très sûre, a l'inconvénient d'être très longue. Nous lui avons préféré la technique de FLEURY, qui se recommande par sa simplicité et dont l'exactitude est très comparable à celle de la précédente ; nous avons tenu à nous en rendre compte.

5° *Le principe de la méthode de Fleury* est le suivant : le sang est incinéré en présence d'une petite quantité de nitrate de magnésium ; les cendres sont dissoutes dans l'acide chlorydrique concentré. La solution ferrique obtenue est réduite à l'état ferreux par le mercure et la solution ferreuse est titrée par le permanganate en présence de réactif phosphomolybdique qui donne, avec les sels ferreux, une coloration bleue.

Le mode opératoire comprend quatre opérations :

- 1° Incinération.
- 2° Dissolution.
- 3° Réduction.
- 4° Titrage.

a) *Incinération.* — Dans une capsule à incinération en porcelaine, de 60 à 70 millimètres de diamètre, on met 2 ou 3 cc³ de sang citraté ou fluoré qu'on a mesurés ou mieux pesés, on y ajoute 0 cc. 5 de solution de nitrate de magnésium. On mélange et on évapore à sec en s'efforçant d'étaler le produit en une couche uniforme sur tout le fond de la capsule.

On incinère au moufle au rouge jusqu'à ce qu'on obtienne des cendres blanches, en surveillant surtout le début pour modérer la déflagration ; quelques débris de charbon ne gênent pas.

b) *Dissolution.* — Après refroidissement, on verse sur les cendres 1 cc³ d'HCl goutte à goutte et en mouillant toute la surface. La dissolution est immédiate.

On termine en promenant l'acide chlorydrique dans toute la capsule au moyen d'un agitateur. A l'aide de 10 cc³ d'eau employés en trois fois, on fait passer la solution dans un petit flacon de 15 cc.

c) *Réduction.* — On ajoute 0 cc³ de Hg pur, on bouche le flacon avec un bouchon de liège bien ajusté et on agit vigoureusement pendant cinq

minutes. Il se produit un précipité blanc de calomel mêlé de mercure émulsionné.

d) *Titration*. — Le calomel formé est filtré sur un petit filtre sans pli ou mieux sur un filtre de Fontès ; le filtrat est recueilli dans 10 cc³ de réactif molybdique placés dans une capsule à fond plat, en porcelaine bien blanche ; on lave ensuite deux ou trois fois avec 5 à 7 cc³ d'eau bouillie refroidie. On ajoute alors la solution de MnO⁴K titrée à l'aide d'une burette de 20 à 25 cc³ graduée en 1/10 jusqu'à coloration exacte ; avec un peu d'habitude, le virage est saisi à 2 ou 3 gouttes près.

Une opération à blanc fixe la correction qui, d'ordinaire, est de 0 cc. 2 à 0 cc. 3.

p étant le titre de la solution MnO⁴K.

n : le nombre de cc³.

P : la prise de sang en grammes.

$$\text{Fe (en mmgrs par 1.000 gr. de sang)} = \frac{n \times p \times 1000}{P}$$

C) — TAUX DU FER SANGUIN

La teneur moyenne du sang humain en fer par litre est d'environ 500 mgrs. A l'état physiologique, on peut trouver des chiffres variant de 490 à 540.

Pour transformer ce résultat en hémoglobine, il suffit de multiplier le poids du fer par le facteur 263. C'est toujours ainsi que nous avons converti les chiffres de fer trouvés et nous avons posé que

le 100/100 de l'échelle colorimétrique de TALLQUIST correspond à 131 gr. 50 d'hémoglobine ; c'est sur cette base que nous avons établi les pourcentages que l'on trouvera consignés dans les tableaux A et B.

Tous nos résultats sont la moyenne arithmétique de deux essais n'ayant jamais conduit à des chiffres différant de plus de 3 %.

Les résultats obtenus ont été résumés dans deux tableaux de la façon suivante : nombre de globules rouges par m/m. cube, quantité d'hémoglobine colorimétrique, richesse globulaire en hémoglobine, valeur globulaire hémoglobique d'après les principes connus ; nous avons ajouté la quantité de fer total par litre de sang sans discrimination, la quantité d'hémoglobine calculée d'après la teneur en fer précédente, la richesse globulaire et la valeur globulaire hémoglobique nouvelles qui en découlent.

L'étude de ces tableaux fait ressortir ;

1°) *Un parallélisme assez frappant entre la couleur et le fer ;*

2°) *Une dissociation plus ou moins marquée entre l'hémoglobine colorimétrique et l'hémoglobine calculée en fonction du fer total dosé : l'observation 3 du tableau B offre un chiffre colorimétrique de 80 avec un de 100 par le calcul du fer ; le dosage du fer donnerait ici des chiffres plus élevés que ceux de la colorimétrie comme aussi dans les observations 5 du tableau A, 7 et 9 du tableau B.*

Dans deux cas, observations 4 du tableau A et 5 du tableau B, nous avons, au contraire, observé l'inverse.

TABLEAU A

OBSERVATIONS	G. R. par mm ³	HÉMOGLOB colorimé- trique	Rich G. R. en Hg	VALEUR G. R. en Hg	FE SANGUIN TOTAL en mgrs	O/O HÉMO- GLOBINE déduite du taux ferrique	RICHESE G. R. en Hg calculée d'après chiffre précédent	VALEUR G. R. en Hg établi d'après chiffre Hg établi ci-dessous
1. Observation II..... C...ls Gustave.	3,860,000 3,500,000 4,400,000	80 80 100	4,000,000 4,000,000 5,000,000	1.03 1.11 1.13	500 520 540	100 104 108	5,000,000 5,200,200 5,400,000	1.29 1.38 1.22
2. Observation IX B... Géry.	4,760,000 4,950,000	80 95	4,000,000 4,750,000	0.84 0.95	490 504	98 100	4,900,000 5,000,000	1.02 1.01
3. Observation XII Ch... Louis.	2,900,000 4,070,000	70 90	3,500,000 4,500,000	1.10 1.10	445 483	88 96	4,400,000 4,800,000	1.47 1.17
4. Observation XI C... Jean.	1,390,000 2,050,000	55 55	2,750,000 2,750,000	1.98 1.34	224 126	44 24	2,200,000 1,200,000	1.58 0.58
5. Observation XIII..... Lef... Elie.	3,100,000 3,900,000	70 85	3,500,000 4,250,000	1.12 1.08	504 500	100 100	5,000,000 5,000,000	1.61 1.28

TABLEAU B

OBSERVATIONS	G. R. par mm ³	HÉMOGLOB. colorimé- trique	Richi G. R. en Hg	VALEUR G. R. en Hg	Fe SANGUIN TOTAL en mgrs	0/0 HÉMO- GLOBINE déduite du taux ferrique	Richesse G. R. en Hg calculée d'après chiffre précédent	VALEUR G. R. en Hg établi d'après chiffre Hg établi ci-dessous
1. Staphylococcie.....	5.200.000	100	5.000.000	1	480	96	4.800.000	0.92
2. 1931, n° 33.....	4.160.000	100	5.000.000	1.20	536	107	5.350.000	1.28
Bronchite.....								
3. 1931, p ^a 10.....	3.540.000	80	4.000.000	1.12	501	100	5.000.000	1.4 X
Dyspepsie.....								
4. 1929, n° 69.....	3.100.000	100	5.000.000	1.61	480	96	4.800.000	1.54
Bronchite.....								
5. 1931, n° 23.....	2.810.000	65	3.250.000	1.15	251	50	2.500.000	0.92 X
Hémorroïde.....								
6. 1931, n° 75.....	2.840.000	75	3.750.000	1.34	399	80	4.000.000	1.4
Obs. 4.....	3.030.000	80	4.000.000	1.32	392	79	3.950.000	1.3
7. 1931, F ^a 56.....	1.370.000	60	3.000.000	2.18	364	73	3.650.000	2.66
Obs. 3.....	670.000	40	2.000.000	2.93	385	77	3.850.000	5.7 X
8. 1931, F ^a 33.....	1.300.000	50	2.500.000	1.92	266	52	2.600.000	2
Anémie grave.....								
9. 1930, F ^a 130.....	1.606.000	70	3.500.000	2.20	312	62	3.100.000	1.93
Obs. 5.....	2.050.000	70	3.500.000	1.70	410	82	4.100.000	2 X
10. 1930, H ^a 259.....	538.000	25	1.250.000	2.30	133	27	1.350.000	2.55
Anémie aplastique.....								
11. 1931, F ^a 66.....	3.150.000	70	3.500.000	1.30	420	81	4.200.000	1.33
Cardiopathie.....								

Comment peut-on interpréter ces divers exemples ? Si nous nous reportons aux chiffres les plus opposés, observation 7 du tableau B, nous constatons que la coloration fournit 40 % d'hémoglobine, tandis que le dosage du fer en donne 77 ; la différence est évidemment très accusée. D'après les conclusions de BARD, l'observation doit correspondre à un type très accentué de régénération sanguine et c'est ce que nous constatons à la lecture de l'histoire clinique du malade (Observation III) ; l'évolution ayant été fatale, il aurait été intéressant de multiplier les examens en vue de vérifier la constance de cette dissociation.

L'observation 4 du tableau A nous donne une hémoglobine colorimétrique de 55 %, tandis que l'hémoglobine déduite du taux ferrique est de 24 % ; l'histoire clinique de ce malade (Observation XI) est celle d'un homme très anémié par un séjour de plusieurs années dans le lit et qui mourra d'ailleurs peu de jours après notre examen de sang.

L'observation 9 du tableau B (Obs. V) accuse une dissociation moins marquée ; la régénération sanguine y a été nette et a coïncidé avec une amélioration clinique progressive ; il en est de même pour l'observation 1 du tableau A (Obs. II).

— Ces cas confirmeraient donc la thèse de BARD, mais il est peut-être téméraire d'affirmer qu'ils en démontrent l'exactitude. Il nous paraît, en effet, logique de penser que ces dissociations peuvent s'expliquer sans devoir faire appel à l'existence de diverses variétés d'hémoglobine ; l'hypothèse de

l'existence d'un fer non hémoglobique inclus dans l'hématie ou en surcharge dans le sérum paraît, de prime abord, très recevable. Seul le dosage comparé du fer dans les globules rouges et dans le plasma surnageant pourrait nous renseigner sur ce point.

La présence du fer leucocytaire serait également à rechercher et nous nous rallierons à la thèse de JELLINCK, combattue jadis par BARD et MALLET. Actuellement, nous ne pouvons émettre que des hypothèses.

Nos conclusions sur le dosage du fer sanguin seront donc les suivantes : dans la plupart des cas, *il y a parallélisme entre les chiffres d'hémoglobine colorimétrique et ferrométrique.*

Dans certains cas d'anémies, il y a une dissociation entre ces deux chiffres ; il semble qu'à une augmentation de l'hémoglobine calculée en fonction de la teneur en fer corresponde un effort de régénération sanguine ; l'étude du rapport fer-couleur présente donc un grand intérêt.

Cette dissociation peut trouver une explication dans l'existence d'un fer non hémoglobique inclus dans les globules rouges et blancs ou le plasma et s'y trouvant en excès ; la conception de diverses variétés d'hémoglobine, pour expliquer cette dissociation, ne s'accorde pas avec l'individualité chimique de l'hémoglobine.

CHAPITRE II

Observations

OBSERVATION I (Inédite, P^r LANGERON)

Ulcus duodénal avec anémie grave

T... Léonard (196 H² 1931).

Il s'agit d'un homme de 51 ans, marié sans antécédents héréditaires, dont l'histoire évoque celle d'un ulcus avec melœna suivant une syncope, à horaires épisodiques tardifs avec peu de douleurs. Le malade qui est pâle est porteur d'un gros foie et d'hémorroïdes procidentes et enflammées.

Une radiographie après lavement baryté fait penser à un volvulus du colon descendant.

Le 18 décembre 1931, le malade est opéré de ses hémorroïdes et sort de l'hôpital le 10 janvier 1932 dans un état satisfaisant.

Le 19 janvier, le malade ressent un goût de sang dans la bouche, présentant une hémorragie, il se repose chez lui.

Le 20, le malade fait deux selles noires ; le 21, au matin, le malade a une syncope et est amené d'urgence à l'hôpital dans un état lipothymique. Mis en observation dans le service de chirurgie, on lui fait huile camphrée, sérum et hépatrol et il est envoyé dans le service de M. le Professeur LANGERON.

Résultats des examens de sang pratiqués les 30 janvier et 3 février :

	30 Janvier	3 Février
Hématies	1.220.000	1.230.000
Leucocytes	2.400	5.200
Hémoglobine	50 %	55 %
Valeur globulaire	2,04	2,01

Formule leucocytaire :

• Poly. neutro.	52	54
Eosinophiles	3	5
Baso.	1	2
Lympho et moyens mono.	42	38
Grands mono.	2	1
Nombre d'hématoblastes	rare	22.000
Temps de saignement	2 minutes	

Absence d'hématies nucléées

Le malade est donc rentré à l'hôpital pour les phénomènes suivants : accidents syncopaux suivis de méloëna avec anémie intense.

Le 4 février, on commence un traitement à l'hémostra, le malade reçoit 10 injections de 5 cc, une tous les deux jours.

Examen du sang après 20 jours de traitement : (24 février)

	24 Février	7 Mars
Hématies	2.720.000	2.840.000
Leucocytes	5.000	8.000
Hémoglobine	70 %	70 %
Valeur globulaire	1,28	1,23

Formule leucocytaire :

• Poly. neutrophiles	66	80
— éosi.	3	1
— baso.	1	1
Lympho moyen et mono.	28	18
Grands mono.	2	1

L'examen du sang pratiqué le 7 mars montre un arrêt de l'augmentation des globules rouges depuis la cessation du

traitement par les acides aminés, alors que le traitement entre la 1^{re} (3 février) et la 2^e (24 février) numération avait été suivie d'une amélioration très sensible puisque le nombre des hématies avait plus que doublé et que le taux de l'hémoglobine de 50 % était passé à 70 %.

Reprise du traitement par l'hémostra le 8 Mars : nouvelle série de 10 injections de 5 cc.

Examen du sang à la date du 7 Avril :

Hématies	4.980.000
Leucocytes	13.400
Hémoglobine	80 %
Valeur globulaire	1,25

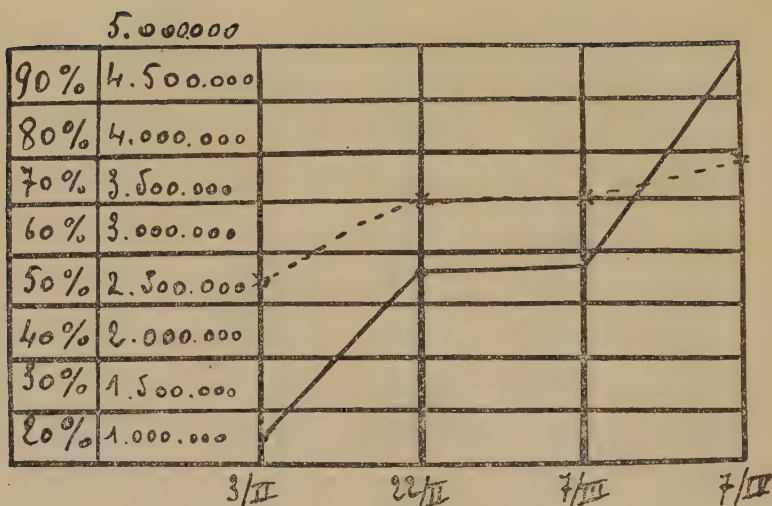
Formule leucocytaire :

Poly. neutrophiles.	58
Lympho et moyen mono.	35
Grands mono.	6
Eosinophiles	1

Un examen radioscopique pratiqué le 2 Mars avait posé le diagnostic formel d'ulcus duodénal. L'intervention chirurgicale effectuée le 14 avril par M. le Professeur agrégé VINCENT consista en une gastro-entérostomie transmécolique postérieure. Les suites opératoires furent d'une remarquable simplicité et le malade sort de l'hôpital 3 semaines après l'intervention dans un état très satisfaisant.

Dans ce cas, l'amélioration a été vraiment schématique. L'augmentation du nombre des globules rouges et du taux de l'hémoglobine a suivi une courbe régulièrement ascendante, sauf pendant la période du 22 février au 7 mars où la médication par l'hémostra a été interrompue.

	Globules rouges	Hémogl.
3 février (avant traitement)	1.230.000	55 %
22 février (après 10 injections de 5 cc)	2.720.000	70 %
7 mars (cessation du traitement)	2.840.000	70 %
7 avril (après nouvelle série d'injections)	4.980.000	80 %



Les gains ont donc été pour les globules rouges de 3.750.000 éléments et pour l'hémoglobine de 25 %. L'amélioration a aussi été objectivement des plus nettes et a permis au malade de subir l'intervention dans de bonnes conditions.

OBSERVATION II (Personnelle)

C... Gust., né en 1899. — Le 27 décembre 1931 se plaint de douleurs gastriques sans horaires fixes, de pesanteurs au creux épigastrique, de fatigue, d'anorexie, de douleurs lombaires. Absence de signes respiratoires.

Antécédents personnels : grippe en 1926 suivie d'une longue période d'asthénie.

A l'examen, sujet de constitution robuste, à teint cholémique. Hépatomégalie : la matité hépatique sur la ligne mamelonnaire atteint 16 cm de hauteur. La surface palpable est lisse. L'analyse des urines donne les résultats suivants :

Volume des 24 heures : 1440.

Albumine - Sucre : 0.

Azote uréique 5,75

Urée 12,32

Rapport azoturique : 91

Azote ammoniacal	0,419		Az. amm.	
Az. total	6,31	Rap. :	Az. uréique	=2,6
Az. résiduel	0,56		Az. résiduel	
Acide urique	0,315	Rap. :	Acide urique	=1,77

Le malade est mis au régime lacto-végétarien et déchloruré. Le 20 janvier 1932 : les différents malaises gastriques et lombaires ont disparu ; persistent quelques céphalées frontales, se manifestant 1 ou 2 jours par semaine ; la hauteur de la matité hépatique est réduite à 12 cm.

En avril 1932, se manifestent à nouveau des signes digestifs caractérisés par des pesanteurs post-prandiales et des selles diarrhéiques, accompagnées de céphalée, le 10 mai matité normale (9,5), la rate est percutable, il n'existe pas d'adénopathies.

Résultat de l'examen du sang le 10 Mai :

Globules rouges	3.860.000
Globules blancs	25.000
Hémogl.	80 %
Poly. neutro.	55 %
— éosino.	2 %
Lympho. mono.	40 %
le reste myélocytes à neutrophiles.	
Dosage du fer sanguin :	500.

Le 24 Mai, M. C... accuse une fatigue de plus en plus marquée, de l'amaigrissement, de l'insomnie, des digestions difficiles. Son teint est celui d'un anémique, jaunâtre.

Le pouls rapide bat à 116. L'examen des appareils respiratoires, circulatoires, nerveux est négatif.

Un nouvel examen du sang donne les résultats suivants :

Globules rouges	3.500.000
Globules blancs	12.800
Hémoglobine	80 %
Poly. neutro.	61 %
— éosino.	20 %
Lympho.	35
Grands mono	2 %
Dosage du fer	520

A partir du 28 Mai, notre malade reçoit tous les jours une injection intramusculaire d'une ampoule de 5 cc d'hémostra.

L'amélioration se produit rapidement avec un état très net d'euphorie, le malade retrouve le sommeil et prend rapidement du poids.

L'examen du sang du 13 juin après 17 injections d'hémostra :

Globules rouges	4.400.000
Globules blancs	8.900
Hémoglobine	100 %
Dosage du fer	540
Formule leucocytaire : normale.	

Le malade, revu le 29 juillet, se sent en parfait état, et a repris plus de 3 kgs, ses muqueuses ont repris leur coloration normale. L'amélioration persiste.

Le mélange tryptophane-histidine a donc amené :

- 1°) Au point de vue *hématies*, une augmentation qui a atteint près d'un million.
- 2°) Augmentation du taux de l'*hémoglobine* (20 %).
- 3°) Les *modifications de la série blanche* sont très intéressantes :
quantitativement, le nombre des leucocytes a baissé considérablement,
qualitativement, la formule leucocytaire est normale à la fin du traitement.
- 4°) *L'état général*, lui aussi, s'est amélioré : état d'euphorie du malade qui a retrouvé son sommeil.
Augmentation de poids.

OBSERVATION III (LANGERON, PAGET, SÉNELLART)

Anémie grave hématologiquement hypo-plastique

C... Henriette, 1931, FI., 56.

Jeune fille, sans antécédents particuliers, travaille dans le voisinage de réchauds à gaz (coiffeuse), réglée régulièrement.

Il y a un an, elle aurait souffert de l'estomac ; elle se plaint actuellement de faiblesse, d'anorexie et de quelques troubles digestifs, douleurs après les repas ; sa température est à 38°.

Le 17 avril 1931, on note une teinte pâle des téguments avec décoloration des muqueuses, une teinte subictérique des conjonctives ; l'examen pulmonaire est négatif, le foie est un peu sensible, la rate n'est pas perçue ; au cœur, souffle systolique dans la 2^e espace gauche, souffles jugulaires intenses, tension de 13/7 ; pas d'œdèmes, rien dans les urines ni au système nerveux ; sérologie négative pour la syphilis ; la rate est grosse à la radioscopie.

Achlorydrie totale du liquide gastrique avant et après les repas d'épreuve.

Examen du sang : Globules rouges : 1.370.000 ; hémoglobine : 60 % ; valeur globulaire : 2,18 ; globules blancs : 1.200 ; poly. neutro : 71 ; éosino : 3 ; baso : 1 ; lympho. mono. : 25 ; anisocytose légère, quelques hématies nucléées, pas de globulins ; dosage du fer sanguin : 385 milligrammes par litre.

La malade est traitée par des injections quotidiennes d'hémostra. Au bout de 10 jours, on note : globules rouges : 670.000 ; hémoglobine : 40 % ; valeur globulaire : 2,98 ; globules blancs : 1.750 ; poly. neutro : 49 ; éosino. : 1 ; lympho. mono. : 50, mais nombreuses hématies nucléées, poly. chromatophilie et anisocytose, toujours pas de globuline. Nouveau dosage de fer : 364 mmgrs 0/00.

On donne en plus des extraits hépatiques et de l'insuline ; l'état s'aggrave progressivement, hémorragies gingivales persistantes, purpura spontané et provoqué par le lacet ; rien de nouveau à l'examen somatique ; la température persiste élevée entre 39 et 40°.

Mort le 26 mai 1931 ; autopsie : aucune tumeur viscérale, les organes sont de poids et d'aspect microscopiques normaux, pas de ganglions viscéraux ; à la trépanation du sternum, la moëlle osseuse est rose. Un frottis de moëlle osseuse montre d'assez nombreux globules rouges nucléés.

En somme anémie grave rapidement mortelle hypoplasique. Les injections d'hémostra n'ont eu aucune action sur le nombre des globules rouges mais il se produisit une aug-

mentation du nombre des globules blancs dont la formule tend vers l'agranulocytose. On constate également une diminution moins considérable de l'hémoglobine et du fer sanguin, une augmentation très nette des hématies nucléées et des signes d'un effort de rénovation sanguine. La médication n'a donc pu enrayer la marche de la maladie, mais on ne peut pas dire qu'elle n'ait pas eu d'action sur l'hématopoïèse.

OBSERVATION IV (LANGERON, PAGET, SÉNELLART)

Néphrite chronique

W... Georges, 1931, H² 75.

Néphrite avec réaction hypertensive à 21/10, albuminurie et cylindrurie, azotémie de 1,66 et constante de 0,56, pâleur, œdèmes et épanchements pleuraux, cholestérinémie de 1,40, dyspnée, céphalée, etc.. ; mort rapide ; à l'autopsie, lésions de néphrite subaigüe.

Le 20 mars 1931, avant traitement : globules rouges : 2.840.000 ; hémoglobine : 75 % ; valeur globulaire : 1,34 ; globules blancs : 13.400 ; poly. neutro. 86, lympho. mono 14 ; fer sanguin : 399 mmgrs par litre.

Après 12 injections quotidiennes d'hémostra : globules rouges : 3.030.000 ; valeur globulaire : 1,32 ; hémoglobine : 80 % ; globules blancs : 14.800 ; poly. neutro. 83 ; éosino. 2 ; lympho. mono. 15 ; fer sanguin : 392 mmgrs par litre.

Par conséquent, anémie liée à une néphrite ; augmentation du nombre des globules rouges et blancs, de l'hémoglobine, diminution légère du fer sanguin. Il est intéressant de remarquer que si la maladie reste au-dessus de la thérapeutique, l'hématopoïèse est nettement sollicitée.

OBSERVATION V (LANGERON, PAGET, SÉNELLART)

Anémie et purpura

B... Julie, 1930. F² 130.

Il s'agit d'une jeune fille atteinte d'un purpura infectieux avec douleurs rhumatoïdes à poussées successives, pas de

température, état général peu atteint, évolution générale favorable vers la guérison.

Le 8/1/31. — Examens de sang : 1°) avant tout traitement, globules rouges : 1.345.000 ; hémoglobine : 50 % ; valeur globulaire : 1,85 ; globules blancs : 12.200 ; poly. neutro. 88 éosino. 3 ; lympho. mono : 3. — Aucun signe de régénération.

2°) Le 24/I. — Après insuline, extraits de foie et chlorure de calcium : globules rouges : 1.540.000 ; hémoglobine : 50 % ; valeur globulaire : 2,20 ; globules blancs : 4.400 ; poly. neutro. 72, éosino. 1, lympho. mono. 27.

3°) Le 7/II. — Après 8 jours d'extraits d'estomac de porc : globules rouges : 1.606.000 ; hémoglobine : 70 % ; valeur globulaire : 2,10 ; globules blancs : 2.200 ; poly. neutro. 70, éosino. 5 ; lympho. mono. 25 ; fer sanguin : 312 mmgrs 0/00.

4°) Le 13/IV. — Après traitement exclusif par 12 injections quotidiennes d'hémostra : globules rouges : 2.050.000 ; hémoglobine : 70 % ; valeur globulaire : 1,70 ; globules blancs : 10.800 ; poly. neutro. 61, éosino. 2 ; baso : 2 ; lympho. mono. 35 ; fer sanguin : 410 mmgrs 0/00.

Amélioration ultérieure progressive clinique et hématologique, retour de l'appétit et des forces.

Un examen de sang pratiqué le 8/V a donné les résultats suivants : globules rouges : 2.500.000 ; globules blancs : 3.600 ; hémoglobine : 90 % ; valeur globulaire : 1,80.

Dans ce cas, le résultat est nettement favorable : par les traitements ordinaires : stagnation du chiffre des globules rouges et de l'hémoglobine, diminution des globules blancs. Sitôt le traitement par les acides aminés institué, il se produit une ascension brusque des globules rouges et blancs ainsi que du fer, malgré l'absence d'hématies nucléées et de signes de réaction hématologique.

OBSERVATION VI (LANGERON, PAGET, SÉNELLART)

Anémie secondaire à des hémorragies hémorroïdaires

L... Jeanne, 1447.

Il s'agit d'une anémie liée à des hémorragies hémorroïdaires répétées anciennes : Traitement médical puis intervention. Guérison complète.

Examen de sang : avant traitement, globules rouges : 2.900.000 ; hémoglobine : 45 % ; valeur globulaire : 0,74 ; globules blancs : 18.000 ; poly. neutro. 60, éosino. 3, lympho. mono. 37 ; hématies nucléées : 0,5 %.

Après traitement par extraits hépatiques, insuline et hémostia : globules rouges : 3.500.000 ; hémoglobine : 60 % ; valeur globulaire : 0,87 ; globules blancs : 10.400 ; poly. neutro. 66, éosino. 5, baso. 1, lympho. mono. 28 ; hématies nucléées : 6,5 %.

Donc anémie hémorragique : action nettement favorable, à noter que l'hémostia n'a pas été employé seul.

OBSERVATION VII (LANGERON, PAGET, SÉNELLART)

Lymphadénie aleucémique, de nature hémolytique

Jules, 795.

Histoire pathologique très complexe dont on ne retiendra ici que ce qui a trait à l'action thérapeutique sur l'anémie des injections d'hémostia.

Lymphadénie aleucémique datant de plusieurs années avec un chiffre globulaire normal oscillant autour de 4.500.000 et une leucocytose, sans éléments anormaux, étant allée jusqu'à 25.000 ; radiothérapie prolongée ayant abouti à la disparition complète des ganglions, de la splénomégalie et de l'hépatomégalie ; pas de biopsie ganglionnaire, mais pas de signes cliniques de lymphogranulomatose ; poussées de purpura hémorragique.

Développement d'une anémie grave avec douleurs du type coliques hépatiques, subictère, et abaissement de la résistance globulaire, hémolyse légère à 5,0 et totale à 3, 4, 18 % d'hématies granulo-réticulo-filamenteuses et hypocholestérinémie à 0,832 0/00, en somme ictère hémolytique avec anémie grave ayant entraîné la mort en 3 mois.

Examen de sang : avant traitement : globules rouges : 2.038.000 ; hémoglobine : 36 % ; valeur globulaire : 0,90 ; globules blancs : 6.080 ; poly. neutro. 47, éosino. 9, baso. 0, lympho. mono. 44 ; anisocytose et poïkilocytose ; hématies nucléées : 1.

Après deux mois de traitement par extraits hépatiques,

insuline, cholestérine et injections d'hémostra : globules rouges : 1.041.000 ; hémoglobine : 18 % ; valeur globulaire : 0,90 ; globules blancs : 4.670 ; poly. neutro. 37, éosino. 2, baso. 1, lympho. mono. 60 ; rares hématies nucléées.

Mort quelque temps après cet examen.

Par conséquent, anémie au cours d'une lymphadénie alevémique et de nature hémolytique. Bien que le traitement par l'hémostra n'eut aucune action sur la maladie, il n'y eut pas de diminution de l'hémoglobine, la valeur globulaire restant identique, malgré une déglobulisation considérable. Le nombre des hématies nucléées augmente légèrement ; donc action sur l'hématopoïèse.

OBSERVATION VIII (LANGERON, PAGET, SÉNELLART)

B... Yvonne (1931, FI. 100), 38 ans. — Éthylique spécifique avec gros foie et signes d'insuffisance hépatique, polynévrite et anémie.

Un premier examen de sang donne : globules rouges : 3.300.000 ; hémoglobine : 80 % ; valeur globulaire : 1,21 ; globules blancs : 5.000 ; poly. neutro. 61, éosino. 13, baso. 1, lympho. mono. 25.

Après traitement par l'hémostra seul (12 injections), on trouve : globules rouges : 4.400.000 ; hémoglobine : 90 % ; valeur globulaire : 1,02 ; globules blancs : 9.600 ; poly. neutro. 57, éosino 9, baso. 1, lympho. mono. 33.

Donc anémie chez une éthylique spécifique, hépatique et polynévritique, il y eut sous l'influence du traitement une augmentation des globules rouges, de l'hémoglobine et des globules blancs.

OBSERVATION IX (LANGERON, PAGET, SÉNELLART)

Anémie consécutive à des hémorragies intestinales

A... Joseph, 1931, H¹ 168.

Malade de 68 ans dont les antécédents familiaux font penser à l'hémophilie, mais temps de coagulation et de saignement normaux. Examen clinique négatif.

Examens de sang avant traitement : globules rouges : 970.000 ; hémoglobine : 40 % ; valeur globulaire : 2,06 ; globules blancs : 4.000 ; poly. neutro. 71, éosino. 2, lympho. mono. 25, grands mono. 2, anisocytose, pas d'hématies nucléées, très rares hémotoblastes.

Après 10 injections d'hémostra, usage de sérums frais, pendant un mois et demi : globules rouges : 3.450.000 ; hémoglobine : 70 % ; valeur globulaire : 1,01 ; globules blancs : 5.100 ; poly. neutro. 58, éosino. 6, baso. 1, lympho. mono. 35 ; globulins : 176.600.

Anémie hémorragique : augmentation des globules rouges et blancs, de l'hémoglobine et des globulins ; aucun signe de régénération sanguine.

OBSERVATION X (LANGERON, PAGET, SÉNELLART)

Lymphadénie aleucémique

M... Thérèse, 1.424.

Histoire clinique complexe, dont on ne retiendra que ce qui a trait à l'action sur l'anémie de la thérapeutique instituée. Anémie fébrile, adénopathies multiples, biopsie montrant l'absence de lymphogranulomatose, phlébites à répétition, hémocultures négatives, gros foie, rate normale, examen viscéral négatif, réaction de B.W.^o négative.

Examens de sang ; avant traitement : globules rouges : 1.980.000 ; hémoglobine : 50 % ; valeur globulaire : 1,26 ; globules blancs : 8.400 ; poly. neutro. 41, éosino. 0, baso. 0,5, lympho. mono. 57,5, myélocytes neutro. 0,5, hématies nucléées 0,5 ; anisocytose et poikilocytose.

Après traitement par l'insuline, les extraits hépatiques et l'hémostra : globules rouges : 2.460.000 ; hémoglobine : 55 % ; valeur globulaire : 1,04 ; globules blancs : 9.200 ; poly. neutro. 18,5, éosino. 0,5, lympho. mono. 50, grands mono. 30,5, hématies nucléées : 0,5.

Cette malade est morte ultérieurement, probablement de méningite tuberculeuse.

Donc anémie au cours d'une lymphadénie aleucémique de nature indéterminée : action sur les globules rouges et blancs et l'hémoglobine mais tendance de la formule leucocytaire

vers l'agranulocytose et pas d'augmentation des signes de régénération sanguine.

OBSERVATION XI (Personnelle)

Tuberculose pleuro-péritonéale

B... Géry.

Il s'agit d'un jeune homme de 21 ans sans antécédents particuliers ni héréditaires ni personnels.

Au début du mois de mars 1932, augmentation de volume du ventre avec amaigrissement et anorexie.

Pas de toux ni expectoration.

La palpation et la percussion du ventre donnent tous les signes de l'ascite. Foie et rate normaux.

Au poumon : râles humides au sommet gauche après toux et signes d'épanchement à la base gauche.

Il s'agit d'une tuberculose pleuro-péritonéale.

Traitement : tous les jours, injection d'1/2 cc d'antigène méthylique, à partir du 4 mai, injection quotidienne d'une ampoule de 5 cc d'hémostra ; un examen de sang pratiqué ce jour donne :

Globules rouges	4.760.000
Hémoglobine	80 %
Fer sanguin 0/00	490 mmgrs

après 12 injections d'hémostra :

Globules rouges	4.930.000
Hémoglobine	95 %
Fer sanguin 0/00	504 mmgrs

Le traitement par l'antigène méthylique associé à l'hémostra a amené une amélioration importante des signes locaux et de l'état général : retour des forces et de l'appétit avec augmentation de poids, le malade qui pesait 61 kgs 600 avant le traitement pesait 64 kgs le 20 mai.

Au point de vue sanguin : augmentation du nombre des hématies et de l'hémoglobine.

OBSERVATION XII (Personnelle)

Tuberculose pulmonaire et dysenterie

Ch... Louis, 1931, H¹ 11.

Il s'agit d'un homme bacillaire qui a contracté la dysenterie à Salonique.

Depuis deux ans, le malade signale un affaiblissement considérable avec amaigrissement considérable (de 60 kgs, le malade pèse maintenant 33 kgs). Anorexie, toux, expectoration, alternance de diarrhée et de constipation.

Etant donné les antécédents dysentériques du malade, on recherche les amibes dans les selles : la présence de kystes amibiens fait instituer un traitement par l'émétine.

Le malade est traité également par une injection quotidienne d'antigène méthylique + chaleur locale sur l'abdomen qui est douloureux.

Le 9 mai, on commence un traitement par l'hémostra ; le malade recevra 12 injections de 5 cc.

Résultats des examens de sang :

	Avant traitement	Après traitement
	—	—
Globules rouges	2.960.000	4.070.000
Leucocytes	7.000	
Hémoglobine	70 %	90 %
Fer sanguin	445 mmgrs	483 mmgrs

Nous comptons refaire une nouvelle série d'injections, mais le malade a quitté l'hôpital.

Dans ce cas encore, amélioration relative du malade qui signale un retour des forces et de l'appétit, augmentation du nombre des hématies et du taux de l'hémoglobine.

OBSERVATION XIII (Personnelle)

Lef... Elie, jeune homme de 18 ans, sans antécédents héréditaires. Soigné à l'âge de 14 ans 1/2 au Sanatorium de Zuydcoote pour coxalgie droite, où il est en traitement pendant 32 mois. En août 1930, il sort du sanatorium, tra-

vaillie pendant 3 mois mais doit interrompre son travail. En octobre 1931, il part à Berck pour fistule de l'articulation coxo-fémorale droite, y reste quelques mois et est renvoyé chez lui. Il rentre alors à l'Hôpital de la Charité.

L'état général est très mauvais, amaigrissement considérable, anorexie, transpirations nocturnes, ni toux ni expectoration ; suppuration abondante de la fistule.

Le 7 mai, on commence une série de 12 injections d'hémostra. Résultats des examens de sang :

	le 7 Mai	le 25 Mai
	—	—
Globules rouges	3.100.000	3.900.000
Hémoglobine	70 %	85 %
Fer sanguin	504 mmgrs	500 mmgrs

Malgré le retour de l'appétit signalé par le malade, l'état général n'a pas été beaucoup influencé. Il y eut, tout de même, une légère amélioration des hématies et du taux de l'hémoglobine.

OBSERVATION XIV (Personnelle)

C... Jean (1932, H² 7). — Homme de 55 ans atteint depuis de nombreuses années d'une arthropathie de la hanche. Etat général très médiocre, anémie intense.

Le 9 mai, on commence un traitement par les acides aminés, il recevra 12 injections de 5 cc d'hémostra.

Examen de sang :

	le 9 Mai	le 25 Mai
	—	—
Hématies	1.390.000	2.050.000
Leuco	4.600	9.200
Hémoglobine	55 %	55 %
Fer sanguin	224 mmgrs	126 mmgrs

On pensait recommencer une nouvelle série, mais le malade a succombé quelques jours plus tard.

OBSERVATION XV (FONTÈS et THIVOLLE)

Anémie pernicieuse de Biermer

S... Louis.

Ressent depuis quelques mois une fatigue extrême, de l'insomnie et de l'inappétence. Homme de robuste constitution, ancien garde forestier. Pas d'antécédents. Amaigrissement de près de 20 kgs. Pâleur cireuse. Langue dépapillée sans glossite. Tachycardie sans souffle. Légère stase aux deux bases pulmonaires, gros foie, cardiaque avec pulsations synchrones au cœur. Rate non palpable mais que la radiographie démontre être augmentée.

Formule sanguine sensiblement normale. Anisocytose et poikilocytose intenses.

Le malade reçoit successivement du foie, de l'histidine, de la leucine et enfin l'association T. H.

Résultats au point de vue sanguin :

DATES	TRAITEMENT	Hématies (millions)	Hb pour 100	Valeur global.	Poids Kgs
Du 14/XII/1929	100 gr. foie	1.860	45	1,20	94,5
au 17/XII	»	2.130	40	0,95	91
21-23/XII	800 m/mg histidine	2.120	50	1,19	91,6
27-30/XII	100 T + 200 H + leucine	2.320	52	1,13	92,3
7-10/I	100 T + 200 H	4.220	62	0,73	92,5
21-24	»	5.040	90	0,89	93
Le malade rentre chez lui et cesse tout traitement.					
5/VII		3.250	80	1,25	110
16/VII - 17/IX	100 T + 200 H 2 fois par semaine	4.400	100	1,13	112,5

Dans ce cas l'amélioration a été extrêmement rapide et de longue durée.

Tout à fait au début, de l'histidine a été injectée seule. Elle n'a eu comme chez le lapin, un effet marqué que sur l'hémoglobine. Le mélange tryptophane et histidine a agi simultanément sur l'hémoglobine et sur le nombre des globules rouges comme le faisaient prévoir les expériences sur l'animal. Pendant que l'érythrocytémie augmentait, l'anisocytose et la poikilocytose disparaissaient graduellement. Enfin, l'adjonction de leucine aux deux acides aminés précé-

dents n'a été suivie d'aucune amélioration de l'effet hématologique.

Ce cas rentre donc dans une des catégories que prévoyaient les hypothèses de FONTÈS et THIVOLLE et dans lequel une subcarence en tryptophane et en histidine suffisait pour expliquer toute la pathogénie de l'affection.

OBSERVATION XVI (FONTÈS et THIVOLLE)

Anémie splénomégalyque

Jean H..., 60 ans.

Homme malade depuis 3 ans : accroissement continu de son foie et de sa rate avec une anémie progressive, non enrayé par un traitement spécifique.

Avant tout traitement, un examen de sang donne : globules rouges : 1.730.000 ; hémoglobine : 32 % ; valeur globulaire : 0,94 ; globules blancs : 3.600.

Du 6 mars au 19 avril, le malade reçoit par jour 1 ampoule de 5 cc du mélange de tryptophane et d'histidine, soit 100 mmgrs du premier et 200 mmgrs du second. On obtient alors les chiffres suivants : globules rouges : 2.750.000 ; hémoglobine : 40 % ; valeur globulaire : 0,73 ; globules blancs : 2.300.

Le poids ayant augmenté et l'état général bon, une splénectomie est faite le 18 avril. Suites immédiates excellentes.

Le 23 avril, on trouve : hématies : 3.040.000 ; hémoglobine : 60 % ; le 30, la température monte à 38°5 et le malade meurt le 5 mai.

A la nécropsie, on constate une hyperactivité invraisemblable des centres osseux hématopoïétiques et on ne trouve absolument rien pouvant expliquer cet exitus.

Avant la splénectomie, les anabolites ont agi très favorablement sur l'état général et n'ont eu qu'un médiocre effet sanguin apparent. Au contraire, après l'ablation de la rate, les chiffres se sont rapprochés des valeurs normales, plus vite sans aucun doute que si le traitement aux anabolites n'avait été pratiqué. La rate agit donc soit comme frein à l'hématopoïèse, soit comme frein à l'excrétion des hématies, cette dernière hypothèse rendue plus vraisem-

blable par la nécropsie qui a révélé dans toute l'étendue du squelette hématopoïétique des signes évidents d'une hyperactivité considérable.

Il est aussi logique d'admettre que les anabolites ont été au moins partiellement stockés par l'organisme et que la splénectomie réalisée, ils ont pu exercer leur plein effet habituel.

OBSERVATION XVII (FOUTIS et THIVOLLE)

Anémie leucémique

Edouard L..., 49 ans.

Cas typique de leucémie lymphoïde avec hypertrophie de la plupart des ganglions superficiels remontant à quelques mois. La radioscopie déchaîne l'existence de grosses chaînes médiastinales. Malade très asthénique avec anorexie presque absolue et troubles digestifs caractérisés par des vomissements survenant environ 3 heures après les repas. Rate perceptible.

Le 21 mai 1930, est institué le traitement par les acides aminés hématogènes à raison d'une ampoule par jour. Très rapidement amélioration de l'état général, l'appétit revient et les vomissements se raréfient jusqu'à disparaître. Une légère diminution du volume des ganglions est constatée. Au point de vue sanguin, voici les chiffres :

Date	Hématies	Hb pour 100	Globules blancs	Formules leucocytaire
—	—	—	—	—
21 Mai	3.800.000	70	30.000	poly. neutro. 10 % poly. éosino 1 ymphocytes 9 moyens mono. 70 grands mono. 2 métamyélo. 2 cellule souche 3

Date	Hématies	pour 100 Hb	blancs Globules	leucocytaire Formules
1 ^{er} Juin	4.240.000	75	22.500	poly. neutro. 17 % poly. baso. 1 lymphocytes 1 moyens mono. 46 grands mono. 6 mono. anormaux 25 métamyélo 3 cellule souche 1
16 Juin	3.890.000	70	10.800	

Le 16 juin les injections sont cessées et on institue le traitement classique, les chiffres deviennent alors :

24 Juin	3.980.000	70	16.500	poly. neutro. 11 % poly. éosino. 1 moyen mono. normaux 17 anormaux 71
4 Juillet	2.780.000	60	18.300	poly. neutro. 3 % lympho. 7 moyens mono. normaux 50 anormaux 37 mono. à 2 noyaux 3

On voit donc que sous l'influence des anabolites, une importante augmentation du nombre des hématies, de l'ordre du million, a été transitoirement obtenue, cependant que les leucocytes diminuaient d'environ 50 %. En même temps la formule leucocytaire subissait une notable modification. Le traitement classique aux rayons X, ultérieurement pratiquée, n'a pas donné de meilleurs résultats.

OBSERVATION XVIII (Docteur P. SASSARD)

Leucémie myéloïde avec syndrome anémique

Homme de 35 ans, début progressif. Splénomégalie for-

midable, la rate occupant toute la moitié gauche de l'abdomen, gros foie. Nombreux petits ganglions des creux axillaires roulant sous le doigt.

L'anémie est déjà très marquée et un syndrome hémorragique généralisé se constitue (hématomes multiples, purpura, etc...).

Examen de sang (17 août 1931) :

Globules rouges	2.635.000
Globules blancs	60.000
Hémoglobine	40 %

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	25 %
— éosinophiles	3 %
Lymphocytes	16 %
Myélocytes neutrophiles	35 %
— éosinophiles	6 %
— basophiles	8 %
Formule de transition	7 %

Le malade est mis au complexe tryptophane-histidine (20 piqûres à raison de 2 par jour).

	Globules rouges	Globules blancs	Hémoglobine
20 Août	3.131.000	57.100	40 %
24 Août	3.906.000	42.000	55 %
27 Août	3.689.000	47.400	50 %
2 Septembre	4.061.000	42.500	60 %

Formule leucocytaire du 27 Août :

Polynucléaires neutrophiles	40 %
— éosinophiles	3 %
Lymphocytes	15 %
Myélocytes éosinophiles	2 %
— neutrophiles	23 %
— basophiles	8 %
Forme de transition	9 %

Bien que la malade est eu une épistaxis très grave le 26 août, son état général semble être quelque peu amélioré et il parait y avoir un arrêt sinon un recul dans l'évolution de la maladie. On comptait refaire un traitement un mois plus tard mais le malade est mort au milieu de septembre d'une embolie.

Sous l'influence du traitement, les résultats sont très nets et très satisfaisants :

- 1°) L'augmentation des hématies est de 1.426.000 éléments en 10 jours ;
- 2°) L'hémoglobine passe aussi de 40 % à 60 %, soit une augmentation de 20 %.
- 3°) Les globules blancs se trouvent diminués de 17.500.

Modification importante de la formule leucocytaire traduisant une amélioration et évoluant vers une formule normale (augmentation de 15 % pour les polynucléaires neutrophiles, lymphocytes non modifiés, diminution de 17 % des myélocytes et accroissement de 2 % des formes de transition).

OBSERVATION XIX (D' P. SASSARD)

Fausse-couche. — Curage. — Anémie importante

L... Irma, 24 ans, entre le 7 août à l'infirmerie pour une fausse couche de 5 mois. La première hémorragie est apparue le 6 août, à son entrée la femme est pâle et anémiée.

Le 8 août, curage au cours duquel apparait une syncope grave nécessitant une injection intracardiaque d'adrénaline. Le soir, sérum artificiel, sérum sérique, sérum de cheval, etc...

Le 9 août : Examen de sang :

Globules rouges	2.914.000
Hémoglobine	40 %

Le mélange tryptophane-histidine est commencé à raison de deux ampoules par jour pendant 10 jours.

Le 16 Août :

Globules rouges	3.155.000
Hémoglobine	45 %

Le 22 Août (une fois le traitement terminé) :

Globules rouges	4.312.000
Hémoglobine	70 %

L'amélioration clinique a marché de pair avec l'amélioration hématologique. Résultats satisfaisants étant donné que l'augmentation du taux des hématies a été de 1.398.000, bien que l'hémoglobine, augmentée de 30 %, n'ait pas dépassé le taux de 70 %.

Sans doute faut-il faire la part de la rapidité de réaction de ces organismes jeunes, mais l'augmentation s'y trouve supérieure en général à l'augmentation d'une anémie sans traitement, d'une anémie avec un traitement banal ou même traitée par les extraits hépatiques.

OBSERVATION XX (D^r P. SASSART)

Cancer du col utérin. — Etat anémique très marqué

Madame M..., 52 ans est hospitalisée pour des pertes déjà anciennes. Règles normales jusqu'à 47 ans ; mais il y a 18 mois la malade commence à perdre de nouveau. Il y a huit jours, une hémorragie plus abondante l'amène à entrer à l'hôpital.

Ces pertes, très abondantes, affaiblissent la malade qui garde le lit. A l'examen, on perçoit un col, très infiltré, manifestement néoplasique, avec des culs de sacs envahis. En raison de l'état local et général de la malade, une intervention n'est pas actuellement possible.

Le 8 octobre 1931, mise en place de 2 tubes de 100 mmgrs de Ra, deux jours. A la date du 20 octobre, on constate sous l'influence du radium une amélioration très nette.

Les examens de sang ont donné les résultats suivants :

	Globules rouges	Hémoglobine
	—	—
30 septembre	2.387.000	50 %
7 octobre	3.658.000	60 %
18 octobre	4.402.000	75 %

Le mélange T.H. a été injecté à raison de deux ampoules par jour, sauf pendant la période où la malade avait son

radium. Elle a donc reçu du 1^{er} au 7 octobre et du 10 au 22, soit, en tenant compte de quelques oublis, 30 ampoules d'acides aminés.

Le résultat sans être remarquable est fort bon pour une néoplasique, les acides aminés ont donné le coup de fouet nécessaire, et, cliniquement aussi bien qu'hématologiquement il y eut une amélioration nette.

Conclusions

Le traitement des anémies par les acides aminés, tryptophane et histidine, est basé sur les raisonnements théoriques et les recherches expérimentales de FONTÈS et THIVOLLE.

Pour ces auteurs, ces deux aminés utilisés dans une proportion donnée (1 à 2) sont les éléments indispensables à la production de l'hémoglobine ; l'expérimentation faite sur des animaux sains a montré l'action de ces acides à la fois sur le chiffre des hématies et sur le taux de l'hémoglobine, ainsi que sur la nutrition générale de l'animal, amenant en particulier une augmentation constante de poids. L'absence ou la présence de ces acides dans les extraits viscéraux utilisés en thérapeutique conditionnant l'indifférence ou la réaction favorable de l'organisme vis-à-vis de leur administration, il devenait donc plus simple et plus logique de substituer leur emploi direct à ceux des extraits viscéraux.

D'après les résultats obtenus, nous concluons ainsi en réservant une action possible sur le chiffre

des globules rouges et des globulins, d'interprétation plus délicate :

— 1°) Le traitement par les acides aminés n'a pas d'action sur la cause même des anémies, et en particulier se montre impuissant à juguler une anémie grave cryptogénétique, a fortiori une anémie liée à une néphrite ou à un processus hémolytique.

— 2°) Le traitement possède une action indéniable sur le processus érythropoïétique, qu'il stimule dans tous les cas, même dans ceux dont la cause évolutive persistante détermine l'aggravation de la maladie, et si le nombre des globules rouges ne remonte pas, des signes de régénération sanguine apparaissent ou augmentent ; l'hémoglobine augmente ou ne diminue pas parallèlement à la déglobulisation.

Il s'agit donc d'un traitement d'ordre pathogénique et qui agit en sollicitant le processus hématopoïétique, sans pouvoir influencer, au moins dans certains cas, la cause même de l'anémie.

— 3°) Il n'y a pas de parallélisme entre les résultats obtenus et la constatation ou non de signes de régénération sanguine ; une anémie peut être améliorée sans la constatation de ces signes, tandis qu'une autre continue son évolution malgré leur présence.

— 4°) Il n'y a pas non plus de parallélisme absolu entre l'action sur les globules rouges et sur l'hémoglobine.

L'amélioration des signes hématologiques est constatée, mais l'augmentation prédomine plus sou-

vent sur les globules rouges que sur l'hémoglobine, exprimée en richesse globulaire. SASSARD était arrivé à des conclusions analogues, en notant également le retard de l'augmentation de l'hémoglobine sur celle des globules rouges ; ce retard nous a paru cependant plus inconstant qu'à lui. C'est d'ailleurs un fait général et bien connu dans les réparations sanguines spontanées ; on a fait à ce sujet des hypothèses : action plus sensible des acides aminés sur les globules rouges, dissociation entre l'hémoglobine calculée colorimétriquement et l'hémoglobine déduite par calcul du taux de fer dosé, dissociation laissant supposer l'existence possible d'un fer non hémoglobinique (BARD-LANGERON-PAGET) — existence d'hémoglobine en solution avant d'être fixée sur les globules rouges — auxquelles nous ne pouvons apporter d'autres précisions que celles qui ont été posées à propos du fer sanguin.

Nous pouvons donc conclure que les acides aminés (tryptophane et histidine) introduits dans l'organisme dans des proportions déterminées, constituent une médication utile dans le traitement des anémies. Cette médication n'a pas la prétention de guérir tous les cas, mais elle constitue un moyen excellent de solliciter l'effort sanguin régénérateur, même dans le cas où la guérison clinique n'est pas obtenue.

Vu :

Nancy, le 27 Décembre 1932.

Le Président de Thèse :

ETIENNE.

Vu et approuvé,

Nancy, le 27 Décembre 1932.

Le Doyen de la Faculté de Médecine :

M. SPILLMANN.

Vu et permis d'imprimer,

Nancy, le 31 Décembre 1932.

Le Recteur de l'Académie,

L. BRUNTZ.

Président du Conseil de l'Université.

Bibliographie

- ACHARD. — Troubles des échanges nutritifs.
- BARD. — De l'utilisation clinique du dosage du fer dans le sang. — *Semaine Médicale*, 14 Août 1901.
- CASTLE. — *Amer. Journal Med. Sc.*, 1929, p. 748.
- DERRIEN E. — Histoire normale et pathologique des matières albuminoïdes et des acides nucléiniques à travers l'organisme. — *Traité de Physiopathologie clinique de Grasset*, 1915.
- DOMINICI et PENATI. — Le traitement de l'anémie pernicieuse par le tryptophane et l'histidine. — *Minerva Medica*, 29 Septembre 1931.
- DOMINICI. — La détermination quantitative du fer sanguin dans les conditions normales et pathologiques. — *Arch. per le Scienze Mediche*, Avril 1929.
- ETIENNE et DROUET. — L'opothérapie hépatique dans les anémies. — *Rapport au LXV^e Congrès des Sociétés Savantes*, Besançon, 29 Mars 1932.
- FONTÈS et THIVOLLE. — Recherches expérimentales sur les processus chimiques de l'hématopoïèse. — *Le Sang*, 1930, N° 6.
- *Bulletin Académie des Sciences*, T. CIV, N° 41.
- *C.-rendu Ac. des Sciences*, T. 192, p. 63.
- *C.-rendus* — T. 191, p. 1088

- *C.-rendus* — T. 191, p. 1395.
- *C.-rendus Société de Biologie*, 1925.
- *C.-rendus* — 8 Janvier 1931.
- *C.-rendus* — 30 Janvier 1931
- *C.-rendus* — 27 Février 1931
- FONTÈS et THIVOLLE. — Sur un dispositif de filtration micro-analytique. — *Bull. de la Soc. de Chimie Biologique*, T. X, p. 495.
- Les variations du fer total au cours de l'allaitement chez l'animal. — *C.-R. Société de Biologie*, T. XCII, p. 681.
- LANGERON, PAGET et LAMBLIN. — A propos du dosage du fer sanguin, considérations biochimiques. — *Communication Société Médicale et Anatomo-Clinique de Lille*, 12 Juillet 1932.
- LANGERON, PAGET et SÉNELLART. — Sur quelques observations d'anémies graves du type « Aplastique ou Hypoplastique ». — Dosage du fer dans le Sang et traitement de quelques cas d'anémies par les acides aminés tryptophane et histidine. — *Annales de Médecine*, T. XXXI, Février 1932.
- MALLET. — *Thèse de Genève*, 1901.
- MERKLEN (P^r) et M. WOLF. — La libération globulaire. Corrélations fonctionnelles entre le sang et la moëlle. — *Presse Médicale*, 8 Mai 1930, N° 20.
- MICHEL F. — Splénomégalias hémolytiques. — *Le Sang*, 1930, T. IV.
- MINOTET MURPHY. — Anémies. — *J. of the Med. Amer. Ass.*, 14 Août 1926.
- *The Boston Med. and Surge Journal*, 26 Août 1926.
- Treatment of pernicious anémia by a special diet — *Journ. Amer. Chicago*, 1926, T. LXXXVII.
- Treatment of pernicious addisonian anémia with diet rich in liver. — *XCV^e Congrès de l'Association Méd. Brit.*

- RIEUX. — La thérapeutique des anémies. — *Questions Médicales d'Actualité*, Février 1931.
- ROSENOW. — Behandlung der perniziösen Anämie mit getrocknetem Schweinemegen. — *Klinische Wochenschrift*, 1930, T. IX.
- SASSART P. — Les temps de saignement et de coagulation au cours de l'évolution des fibromes et leur modification par la méthode des acides aminés hématogènes. — *Soc. Nat. de Méd. et des Sc. Méd.*, 13 Mai 1931.
- *Lyon Médical*, 11 Octobre 1931.
 - Essai de traitement de quelques anémies chirurgicales par la méthode des acides aminés hématogènes. — *Lyon Médical*, 11 Octobre 1931.
 - Essai de traitement de plusieurs anémies chirurgicales par la méthode des acides aminés hématogènes (méthode de Fontès et Thivolle). — *Pratique Médicale Française*, Mai 1931.
 - Le syndrome anémique. - Ses modalités cliniques et ses traitements. — *Thèse Lyon*, 1932.
- STARKENSTEIN et WEDEN. — *Klinische Wochenschrift*, 24 juin 1928.
-

Table des Matières

Introduction	7
--------------------	---

PREMIÈRE PARTIE. —

Bases théoriques de cette thérapeutique.

CHAPITRE I. — Processus chimiques de l'hématopoïèse et pathogénie des anémies.....	13
---	----

CHAPITRE II. — Résumé de l'expérimentation de FONTÈS et THIVOLLE	19
---	----

CHAPITRE III. — Action du mélange tryptophane- histidine sur l'individu sain	29
---	----

DEUXIÈME PARTIE. —

Etude clinique.

CHAPITRE I. — Les techniques suivies	35
--	----

Le fer sanguin. — Généralités	37
-------------------------------------	----

Méthodes de dosage.....	41
-------------------------	----

Résultats de nos dosages	45
--------------------------------	----

CHAPITRE II. — Observations	51
-----------------------------------	----

Conclusions	75
-------------------	----

Bibliographie	79
---------------------	----
